

# Akut Miyokard İnfarktüsünde Ortalama Trombosit Hacmi ile Erken Dönem Komplikasyonlar Arasındaki İlişki

Y. Doç. Dr. Mahmut AÇIKEL, Y. Doç. Dr. M. Kemal EROL, Y. Doç. Dr. Engin BOZKURT,  
Prof. Dr. Necip ALP, Prof. Dr. H. ŞENOCAK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

## ÖZET

Trombositlerin akut miyokard infarktüsünün (AMİ)'nin patogenezi ve doğal seyrinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada, AMİ'de erken dönem komplikasyonlar ile ortalama trombosit hacmi (OTH) arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Göğüs ağrısının başlangıcından sonra 24 saat içinde başvuran AMİ'li 213 hastada (163 erkek, 50 kadın, ortalama yaş: 56.7±11.2 yıl) hastaneye kabulde, infarktüsün 2. ve 5. günlerinde OTH ölçüldü. Yaş ve cins olarak benzer 70 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Hastalar komplikasyon gelişmeyen olgular (grup I, n=131) ve komplikasyon gelişen olgular (grup II, n=82) olarak ikiye ayrıldı. Ayrıca, grup II 4 alt gruba ayrıldı: grup IIa (tekrarlayan angina-reinfarktüs, n=24), grup IIb (ciddi kalp yetmezliği-kardiyojenik şok, n=41), grup IIc (ciddi aritmi, n=34) ve grup IId (ölüm, n=9). Grup I ve II'nin her ikisinde de OTH kontrol grubunununkinden önemli olarak daha yüksekti ( $p<0.0001$ ). Grup I ile II karşılaştırıldığında, grup II'de kabulde ölçülen OTH değerinde önemli bir artış vardı ( $p=0.004$ ). Buna karşın AMİ'nin 2. ve 5. günlerindeki değerlerde önemli artış yoktu ( $p>0.05$ ). Alt grupların karşılaştırılmasında, grup IIa ve IId'de kabuldeki OTH'de önemli artış bulunmasına karşın (sırasıyla,  $p<0.002$ ,  $p<0.025$ ), grup IIb ve IId'de önemli farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak, OTH AMİ'nin erken döneminde artmaktadır. Kabulde ölçülen yüksek OTH değeri artmış tekrarlayan angina-reinfarktüs ve ciddi aritmi sıklığı ile ilişkilidir. Biz, AMİ'de kabulde ölçülen yüksek OTH'nin infarktüsün erken döneminde gelişen iskemik kardiyak olaylar ve ciddi aritmiler için bir gösterge olabileceği sonucuna vardık.

**Anahtar kelimeler:** Akut miyokard infarktüsü, ortalama trombosit hacmi

Trombositler akut miyokard infarktüsünün (AMİ) patogenezi ve doğal seyrinde önemli rol oynamaktadır (1,2). Trombosit hacmi primer hemostatik fonksiyonu belirleyen önemli bir fizyolojik değiş-

kendir (3). Daha büyük trombositler hemostatik olarak daha aktiftirler ve daha fazla tromboxan A<sub>2</sub> gibi protrombojenik faktörler üretir (4,5). Bunların ateroskleroz gelişimi, koroner trombus ve miyokard infarktüsü (Mİ) oluşumunda önemli rolleri bildirilmiştir (4-7).

Bu çalışma AMİ'nin erken döneminde gelişen tekrarlayan angina, reinfarktüs, ciddi kalp yetersizliği ya da kardiyojenik şok, hayatı tehdit edici aritmi ve ölüm gibi komplikasyonlar ile ortalama trombosit hacmi (OTH) arasında ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla yapıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya göğüs ağrısı başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde başvuran ve AMİ tanısı alan 163 erkek, 50 kadın toplam 213 olgu (yaş ortalaması 56.7±11.2 yıl) alındı. AMİ tanısı tipik göğüs ağrısı, tipik EKG değişiklikleri ve kardiyak enzim yüksekliklerinden en az ikisinin birlikte olması ile kondu. Kan hastalığı, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı ve iyon dengesi bozukluğu olanlar, diabetes mellitus, malignitesi olanlar ile oral antikoagülan (OAK), steroid ya da steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç (NSAI) kullanan ve aspirin alan olgular çalışmaya alınmadı. Yaş ve cins olarak benzer sağlıklı 50 erkek, 20 kadın toplam 70 gönüllü (yaş ortalaması: 53.9±12.9 yıl) kontrol grubu olarak alındı. Hastane içi dönemde tekrarlayan angina-reinfarktüs, ciddi kalp yetersizliği ya da kardiyojenik şok, ventriküler taşikardi (VT) ve ventriküler fibrilasyon (VF) gibi hayatı tehdit edici ciddi aritmi geçiren ve ölen hastalar komplikasyon gelişen olgular olarak belirlendi. Ayrıca, bu olgular gelişen komplikasyonlara göre başlıca 4 alt gruba ayrıldı. Olgulardan hastaneye kabul sırasında, 2. gün ve 5. günde venöz kan örnekleri alınarak Coulter STKS hemogram cihazında OTH ölçüldü.

**İstatistiksel değerlendirme:** Çalışmada elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Parametrik iki farklı grup arası veri ortalamalarının karşılaştırılması Student's t testi ile yapıldı. İki den fazla farklı gruplar arasındaki ortalama değerlerin karşılaştırılmasında tek yönlü Anova testi kullanıldı; bu yöntemde farklılık bulunduğu Anova testi kullanıldı; bu yöntemde farklılık bulunduğu Anova testi kullanıldı; bu yöntemde farklılık bulunduğu Anova testi kullanıldı. Parametrik olmayan ikiden fazla farklı gruplar için Kruskal-Wallis analizi yapıldı.

Aynı grup içinde farklı zamanlarda ölçülen verilerin karşılaştırılmasında paired t-testi, farklı klinik değişken ve faktörler için multipl regresyon analizi yapıldı.  $P<0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastane içi dönemde, 131 olguda komplikasyon gelişmez iken (grup I, ortalama yaş:  $55.7\pm 11.8$  yıl); toplam 82 olguda komplikasyon gelişti (grup II, ortalama yaş:  $58.2\pm 10.1$  yıl). Kontrol grubu ile Grup I ve II'nin ölçülen OTH değerleri femtolitre (fl) olarak Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Kontrol grubu ile grup I ve II olguların ölçülen ortalama trombosit hacimleri**

	Ortalama Trombosit Hacmi (fl)		
	1.gün (kabalde)	2.gün	5.gün
Kontrol grup (n=70)	$7.62\pm 0.06$	-	-
Grup I (n=131)	$8.47\pm 1.13$	$8.66\pm 1.12$	$8.63\pm 1.04$
Grup II (n=82)	$8.94\pm 1.25^*$	$8.79\pm 1.16$	$8.68\pm 1.08$

(Grup I: Komplikasyon gelişenler, Grup II: Komplikasyon gelişmeyenler) (Anova,  $p<0.0001$ ,  $*p=0.004$ )

Kontrol grubu, grup I ve II'de ölçülen OTH değerleri arasında anlamlı fark bulundu ( $p<0.0001$ ). Grup I ve grup II'nin ölçülen bütün OTH değerleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksekti ( $p<0.0001$ ). Olguların kabulünde ölçülen OTH değeri grup II'de grup I'e göre anlamlı olarak artmıştı ( $p=0.004$ ); diğer günlerde ölçülen OTH'ndeki değişiklik ise anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Komplikasyon gelişen olguların 24'nde tekrarlayan angina-reinfarktüs (grup IIa), 41'nde ciddi kalp yetersizliği-kardiyojenik şok (grup IIb), 34'nde VT ya da VF (grup IIc) gelişti; 9 olgu ise öldü (grup IId). Grup I ve alt gruplarda ölçülen OTH değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Alt grup analizi yapıldığında kabul sırasında ölçülen OTH'nde gruplar arası önemli fark bulundu ( $p<0.001$ ). Bunun nedeni, özellikle grup IIa ve grup IIc olguların OTH değerlerinin önemli derecede yüksek olması idi (sırasıyla,  $p=0.002$ ,  $p=0.025$ ). Buna karşın grup IIb ve IId olguların ölçülen OTH'nde anlamlı değişiklik yoktu ( $p>0.05$ ). Grup I'de infarktüsün kabul OTH ile 2. gün OTH değeri arasında önemli bir artış vardı ( $p<0.01$ ); diğer günler arasında ise fark yoktu ( $p>0.05$ ). Grup II'de, ölçülen OTH de-

**Tablo 2. Grup I ve alt gruplarda ölçülen ortalama trombosit hacimleri**

	Ortalama Trombosit Hacmi (fl)		
	1.gün (kabalde)	2.gün	5.gün
Grup I (n=131)	$8.47\pm 1.13$	$8.66\pm 1.12$	$8.63\pm 1.04$
Grup IIa (n=24)	$9.73\pm 0.90^*$	$8.98\pm 0.75$	$8.36\pm 0.90$
IIb (n=41)	$8.85\pm 1.32$	$8.56\pm 1.23$	$8.78\pm 1.28$
IIc (n=34)	$9.14\pm 1.35^{**}$	$9.00\pm 1.49$	$8.73\pm 1.31$
IId (n=9)	$8.47\pm 1.82$	$9.45\pm 2.49$	$8.45\pm 1.20$

(Grup IIa: tekrarlayan angina-reinfarktüs, IIb: kalp yetersizliği kardiyojenik şok, IIc:ciddi aritmi, IId:ölüm) (Anova,  $p<0.001$ ,  $*p=0.002$ ,  $**p=0.025$ )

ğerlerinde günler arası anlamlı değişiklik bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya alınan olguların 104'nde anterior, 93'nde inferior ve 16'nda Q dalgasız Mİ mevcuttu. Grup I ile II arasında yaş, cins ve infarktüs lokalizasyonu açısından önemli fark yoktu ( $p>0.05$ ). Tekrarlayan angina ya da reinfarktüs gelişmesini etkileyebilecek etkenlerden yaş, cinsiyet, infarktüs lokalizasyonu, ciddi kalp yetersizliği, aritmi ve OTH'nin dahil olduğu çoklu regresyon analizinde, grup IIa'nın bu parametrelerden etkilendiği bulundu ( $r=0.335$ ,  $p<0.05$ ). Yapılan analizde bu etkilenmenin OTH, ciddi kalp yetersizliği ve yaş ile ilgili olduğu (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.036$ ), lokalizasyonun ve cinsiyetin ise etkili olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). Gelişen ciddi aritmiler üzerine de OTH, reinfarktüs ve ciddi kalp yetersizliğinin etkili olduğu ( $r=0.360$ ,  $p<0.05$ ), lokalizasyon, yaş ve cinsiyetin ise etkili olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

AMİ'nin erken dönem komplikasyonların gelişiminde trombositlerin önemli rolleri olduğu bildirilmektedir (8-11). Trombosit hacmi trombosit fonksiyonunun aktif bir belirleyicisidir (12). Kan dolaşımında büyük hacimli trombosit oranının artması OTH'de bir artışa yol açar (1). Daha büyük trombositler daha yoğun granül ve mitokondrilere sahip olup daha fazla Tromboxan A<sub>2</sub>, serotonin ve beta-tromboglobulin sekrete ederler (3,12). Bu nedenle, OTH'deki artış trombositleri daha aktif hale getirir. Bu aktive olan trombositler önceden mevcut koroner lezyon üzerine

yapışarak koroner trombus oluşumu ve buna bağlı iskemik olayların gelişmesinde anahtar rol oynayabilir (1,5,7,12). Trombosit hacminin geniş bir aralığı (2-40 fl) vardır ve çeşitli koşullara göre büyüklüğü değişebilir (13). Trombosit hacmindeki büyümenin kemik iliğinde megakaryositlerin çekirdeğindeki DNA konsantrasyonundaki artış ile ilişkili olduğu ve bunun sonucu olarak trombosit hacminin kronik biçimde arttığı bildirilmiştir (1,13). AMİ'de OTH'deki artışın bir diğer nedeni, daha küçük trombositlerin büyüklere göre daha öncelikli olarak tüketilmeleri sonucu dolaşımda daha az kalmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (4,7,14). Ayrıca, küçük trombositlerin yetersiz otokontrollerinden dolayı yeterli miktarda üretilemedikleri, buna karşılık büyük trombositlerin küçüklere göre daha iyi kontrol edildiği bildirilmiştir (15). Kemik iliğinde hızlı olarak üretilen trombositlerin ortalama büyüklükleri daha fazladır. Bunlar tüketilen trombositlerin yerine daha hızlı kondukları için OTH'de artış olabilir (15). Bu çalışmada, AMİ'li bütün olguların ilk kabulde ve diğer günlerde ölçülen OTH'si kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Martin ve arkadaşları (13) infarktüsün 1. ve sonraki günlerinde ölçülen OTH'de önemli bir artış bulmuşlar ve bu artışın infarktüsden önce başlamış olabileceğini belirtmişlerdir. Bu, trombositin ortalama yaşam süresi ile açıklanabilir. Çalışmamızda komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olgular arasında Mİ'nin lokalizasyonu, olguların yaşı ve cinsiyeti bakımından anlamlı fark yoktu. Komplikasyon gelişen olgularda komplikasyon gelişmeyenlere göre özellikle olguların ilk kabulündeki OTH'de belirgin bir artış vardı. Yapılan alt grup değerlendirilmesinde, istatistiksel olarak anlamlı bu artışın özellikle tekrarlayan angina ya da reinfarktüs gelişen olgular ile ciddi aritmi gelişen olgularda olduğu, ciddi kalp yetmezliği geçiren ve ölen olgularda ise bunun anlamlı olmadığı görüldü. Her iki grupta infarktüsün 2. ve 5.günlerinde ölçülen OTH'ndeki değişiklikler de anlamlı değildi. Bu, trombolitik tedavi ve aspirin gibi ilaçların OTH üzerine olan etkilerinden kaynaklanabilir. Etik açıdan olguların tıbbi tedavilerinde bir kısıtlamaya gidilmediği için infarktüsün sonraki günlerinde ölçülen OTH'nin olguların aldıkları ilaçlardan etkilenmesi mümkündür. Trombosit fonksiyonunu etkilemesi muhtemel hastalıkları olanlar ile aspirin, OAK ve NSAİ kullanmakta olanlar çalışmaya alınmadığından dolayı olguların hastaneye ilk kabulde-

rinde ölçülen OTH değerleri için ilaçların bu etkisini yok sayabiliriz. İlk kabulde ölçülen bu yüksek OTH değerlerinin tekrarlayan iskemik olaylar, reinfarktüs ve ciddi aritmiler için bir risk faktörü olabileceği kanısındayız. Literatürde, AMİ'nin erken döneminde OTH'deki artışın rekürren iskemik olaylar ve ciddi kalp yetersizliği için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (3,7,16). Bir çalışmada, Mİ'nde trombosit hacmindeki artışın bağımsız bir risk faktörü olduğu ve bunun reinfarktüs için önemli olabileceği bildirilmiştir (17). AMİ'nin erken döneminde artmış trombosit aktivasyonu koroner mikrodolaşımda trombosit agregat akıntıları oluşturarak distal embolilere yol açar (1,8,18,19). Bu, AMİ'de gelişebilecek VT ve VF gibi öldürücü aritmileri açıklayabilir (1,8-11). Tekrarlayan angina, reinfarktüs ve aritmi gelişimini etkileyebilecek başka etkenler de olabilir. Bu çalışmada tekrarlayan angina ve reinfarktüs üzerine kabulde ölçülen OTH'deki artış ile beraber yaş faktörünün ve ciddi kalp yetersizliğinin etkili, cinsiyet ve infarktüs lokalizasyonunun ise etkili olmadığı görüldü. AMİ'de gelişen ciddi aritmiler üzerine OTH'deki artışın yanı sıra tekrarlayan angina-reinfarktüs ve ciddi kalp yetersizliğinin de etkili olduğu, lokalizasyonun, yaşın ve cinsiyetin ise etkili olmadığı görüldü. Literatürde, yaş faktörü ve infarktüs lokalizasyonunun trombosit hacmi üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (1,14).

Sonuç olarak, AMİ'de OTH artmaktadır. AMİ'nin özellikle ilk kabuldeki yüksek OTH değerleri daha sık tekrarlayan angina, reinfarktüs ve ciddi aritmi gelişimi ile birliktedir. Buna karşın, ciddi kalp yetersizliği ya da kardiyojenik şok ve ölüm gibi komplikasyonlar ile benzer ilişki saptanmamıştır. Biz, AMİ'de özellikle kabulde ölçülen yüksek OTH'nin infarktüsün erken döneminde gelişen iskemik kardiyak olaylar ve ciddi aritmiler için bir risk faktörü olabileceği kanısına vardık.

## KAYNAKLAR

1. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PHM: Platelet size in myocardial infarction. British Medical Journal 1983; 287: 449-5
2. Serebruany VL, Gurbel PA, Shustov AR, Ohman EM, Topol EJ: Heterogeneity of platelet aggregation and major surface receptor expression in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 1998; 136: 398-405
3. Martin JF, Bath PM, Burr ML: Mean platelet volume and myocardial infarction. The Lancet 1992; 339: 1409-11

4. 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
5. Gray RP, Hendra TJ, Patterson DL, Yudkin JS: "Spontaneous platelet aggregation in whole blood in diabetic and non diabetic survivors of acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1988; 70(6): 932-6
6. 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: 38
7. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A: Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patient with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb Haemost* 1988; 59(2): 259-63
8. Weinberger I, Fuchs J, Davidson E, Otenberg Z: Circulating aggregated platelets, number of platelets per aggregate, and platelet size during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;70: 981-3
9. Fuchs J, Einberger I, Rotenberg ZVI, Joshua H, Almozlino AVI: Circulating aggregated platelets in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 534-7
10. Maseri A, Chierchia S, Graham D: Pathophysiology of coronary occlusion in acute infarction. *Circulation* 1986; 73: 233-9
11. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J: Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77:1213-19
12. Sharpe PC, Trinick T: Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Quarterly Journal of Medicine* 1993; 86: 739-42
13. Martin JF, Plumb J, Kilbey RS, Kishk YT: Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *British Medical Journal* 1983; 287: 4569-8
14. Trowbridge A, Slater D, Kishk Y, Martin J: High mean platelet volume after myocardial infarction. *British Medical Journal* 1985; 290: 238-9
15. Sewell R, Ibbotson RM, Phillips R, Carson P: High mean platelet volume after myocardial infarction: is it due to consumption of small platelets? *British Medical Journal* 1984; 289: 1576-8
16. Pabon OP, Nieto BF, Morigino JL, et al: The effect of the mean platelet volume on the short-term prognosis of acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:816-22
17. Martin JF, Bath PMW, Burr ML: Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-11
18. Salvioni A, Giraldi F, Assanelli E et al: Platelet activation in the early phases of acute myocardial infarction. *Cardiologia* 1998; 43: 825-32
19. Salvioni A, Marenzi G, Lauri G et al: B-thromboglobulin plasma levels in the first week after myocardial infarction: Influence of thrombolytic therapy. *Am Heart J* 1994; 128: 472-476